Affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments et du matériel à usage médical courant Q 370

Définitions

= ensemble des accidents liés à l'utilisation de médicaments ou de matériel médical (**dans les conditions N ou aN d'emploi**)
Pour l'OMS, **effets indésirables** = "toute réaction nocive et non recherchée survenant de façon **fortuite chez certains sujets** soumis, à des fins thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques à un traitement par un ou plusieurs médicaments".
Les études de pharmacovigilance utilisent cette définition et **écartent** donc les **effets pharmacodynamiques latéraux et** les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments dans des **conditions anormales**.

Principales causes

- ***Conditions "normales" d'utilisation***
  - **Effets indésirables attendus ou dits « latéraux »**
    - Découlent d'un **effet pharmaco autre que l'effet thérapeutique** ppal du médicament.
    - Survenue **habituelle** et **dose-dépendante**
    - **Chez la plupart des sujets traités** mais ne deviennent gênants ou dangereux que chez certains.
    - Prendre en compte les csq parfois graves de certains de ces effets (ex : AVP favorisés / psychotropes, chutes favorisées / hypnotiques, NL et anxiolytiques chez les SA ou 2ndaires à hypoTA orthostatique favorisée / antiHTA, NL, nitré)
  - **Effets indésirables inattendus**
    - **Ne sont pas a priori la csq d'un effet pharmacodynamique répertorié de la molécule**
    - **Survenue imprévisible**
    - **Un même médoc peut être responsable d'accidents iatrogéniques par plusieurs mécanismes**

Réactions allergiques (10% des E.S.)

Réactions immuno-allergiques

Réaction immune spécifique dt on distingue 4 types (classificat° de Gell et Coombs)
Mécanismes complexes car un même médicament peut mettre en jeu plusieurs types de sensibilisation (ex : pénicilline : serait le médoc le + svt responsables d'allergies médicamenteuses)
Atopie ≠ facteur prédisposant, mais réact° présentées par patients atopiques seraient + sévères.

Classification de Gell et Coombs	
Type I	Allergie réaginique à IgE : *choc anaphylactique* (ex : Pénicilline)
Type II	Production **d'Ac cytotoxiques** IgG et IgM induisant après activation du complément par la voie classique des cytopénies (*anémie hémolytique* ou *agranulocytose médicamenteuse*)
Type III	- **Maladie sérique** : Formation de complexes immuns médicaments/ Ac (IgG précipitantes) se déposant ds ≠ tissus et resp de manifestat° cliniques diverses (*purpura vasculaire,* fièvre, rash, arthralgie, ADP…) - **Phénomène d'Arthus** = formation in situ de complexes immuns (*pneumopathies d'hypersensibilité*)
Type IV	**Hypersensibilité retardée** mettant en jeu les lymphocytes T (ex : *eczéma de contact* à la pénicilline)

Autres

Réactions pseudo-allergiques

Réactions anaphylactoïdes : miment une réaction allergique
-médiée par anaphylatoxines (C3a[Q], C5a[Q])
-médiées par des substances direct^ement histaminolibératri^ces
Dextran, Curare, PDC iodé

Réactions auto-immunes

Format° d'auto-Ac (hydralazine[Q], bétabloquants[Q]) => **lupus induit**

+ fréq chez les sujets porteurs de cert^ains **Ag d'histocompatibilité** (HLA DR 4)

Idiosyncrasie

Susceptibilité particulière d'un sujet donné **vis-à-vis d'un médoc**. Elle découle d'une particularité **acquise ou constitutionnelle**

Manifestations d'expression différée

Toxicité cumulative ou d'une accumulation insidieuse	Mutagenèse, ontogenèse
Néphrotoxicité de la phénacétine Pleuro-pneumopathie de la Cordarone[Q] Toxicité cardiaque des anthracyclines[Q] NP[Q] des alcaloïdes de la pervenche cisplatine, métronidazole, INH	Survenant ou s'exprimant parfois très longtemps après l'exposition au médicament ex : AdénoK vaginaux chez les fillettes exposées in utero au diéthylstilbestrol Distilbène* Leucémie aiguë induite par les antimitotiques

- ***Conditions "anormales" d'utilisation et leurs conséquences***

➢ **Effets toxiques**
- **Négligences de prescription** (posologie excessive, en particulier chez le sujet âgé, interactions prévisibles…)
- Surtout les médocs à **index thérapeutique étroit** (digitaliques, aminosides, théophylline, lithium…)
- Risque de **dépendance** lié à l'utilisation de certaines molécules comme les BZD
- **Intox aiguës volontaires** et les **toxicomanies**

➢ **Sous-dosage**
- Risque de : **aggravation, non-amélioration ou récidive** (récidive de TVP ou d'EP par sous-dosage en anticoagulant)
- Considéré comme iatrogénique

➢ **Arrêt brutal**
- Rupture d'approvisionnement, déplacement inopiné, admission à l'hôpital…
- **Rechute, Rebond, Sevrage médicamenteux** (dépendance physique) parfois grave
- Exemples

Benzodiazépines	crises comitiales	Barbituriques	Etat de mal épileptique
Bêta-bloquants	IDM	Clonidine	Rebond hypertensif
Corticoïdes	insuffisance surrénale aiguë	Anticholinergiques…	

Données épidémiologiques

➢ **Les accidents iatrogéniques les + fréquents recensés sont**
- **Cutanés** (29 %)
- **Gastro-intestinaux** (29 %)
- **Neuropsychiques** (27 %)

➢ **Les médicaments les + souvent en cause sont**
- les **produits cardiovasculaires** (24 %)
- les **antalgiques** et les **anti-inflammatoires** (20 %)
- les **antibiotiques** (20 %)

➢ **Les 7 classes médicamenteuses responsables des 2/3 des accidents iatrogéniques imposant une hospitalisation en urgence sont regroupés dans le tableau ci-contre**

Psychotropes	10 ~ 30 %
Anti-inflammatoires	10 ~ 15 %
Digitaliques	~ 10 %
Diurétiques	~ 10 %
Anticoagulants	~ 10 %
Antidiabétiques	6-10 %
Antibiotiques	6-7 %

➢ **Il faut souligner la fréquence des HD liées aux AINS, des hypoglycémies induites par les ADO, des hémorragies sous anticoagulant et des intox aux digitaliques.**

Circonstances favorisantes

- **Non respect des CI, absence d'indication réelle, interactions médicamenteuses, surveillance inadéquate** (INR pour un traitement par AVK...), **erreurs ou non adaptation de posologie...**
- **Age :**
  - Le risque moyen est de **5 %** avant 60 ans et **15 %** par médicament au-delà de 60 ans.
  - surveillance + étroite chez les sujets âgés en raison des modifications pharmacocinétiques (cf tableau)

Modifications pharmacocinétiques principales chez le sujet âgé

↗ masse grasse ↘ eau corporelle totale	↗ de la concentration sérique des médicaments hydrosolubles ↗ de la concentration sérique des médicaments liposolubles
↘ de la concentration d'albumine	↗ de la toxicité des médicaments liés à l'albumine
↘ du débit cardiaque, sanguin, rénal et hépatique	↘ de la vitesse d'extraction hépatique et rénale
↘ de la filtration glomérulaire	insuffisance rénale
↘ de l'hydroxylation hépatique	

- **Nombre de médicaments** (surtt à partir de 4)
- **Interactions médicamenteuses** potentialisatrices ou inhibitrices
- **ATCD d'accident iatrogénique :**1 Atcd d'accident iatrogène due à un médoc donné augmente le risque si ce même médicament est à nouveau prescrit, mais augmente le risque avec un autre médicament.
- **Sévérité de la maladie traitée et multiplicité des pathologies coexistantes**
- **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique**
- **Risques particuliers :** pour un médicament donné, généralement liés au polymorphisme génétique du métabolisme individuel **("idiosyncrasie")**
- **Observance** (Risque d'arrêt brutal, d'effet rebond, de résistance pour ATB, de surdosage)

➢ Facteurs favorisant une mauvaise observance

- **Multiplicité** des médicaments et des prises
- Sujet **jeune**
- **Répartition** dans le nycthémère
- Forme **galénique** (gouttes)
- **Tolérance**
- Effets **secondaires**

➢ Critères objectifs pour évaluer l'observance

- **Énumération** des **comprimés restants**
- **Dosages** sériques et urinaire du médicament
- **Marqueurs biologiques indirects**

Difficultés diagnostiques

- Surtout chez les sujets âgés (difficultés d'examen, polypathologie, évolution avec l'âge de certaines normes bio)
- => erreurs diagnostiques => prescriptions parfois dangereuses (sulfamides hypoglycémiants, hypocholestérolémiants, diurétiques, digitaliques) éventuellement sources d'accidents iatrogéniques.

Prévention

- ***25 à 50 % des accidents iatrogéniques sont évitables.***
- ***Moyens***
  - S'assurer que le **diagnostic** est bien établi avant de mettre en route un traitement.
  - S'assurer que le traitement est bien **indiqué**, en particulier chez les SA (anticoagulants, antiHTA, NL, ADO…).
  - Rédiger une **prescription claire et** la plus **simple** possible.
  - Tenir compte des **handicaps** physiques dans la prescription : difficultés gestuelles ou visuelles.
  - Débuter un ttt par la **posologie la + faible**, surtt pour les psychotropes, NL, antihypertenseurs.
  - Respecter les **propriétés pharmacocinétiques** du produit prescrit et (ou) de ses métabolites, stt la demi-vie et le mode d'**élimination hépatique ou rénale**.
  - **Remettre fréquemment en cause les prescriptions**.
  - Prendre en compte les **interactions** médicamenteuses et avec **OH**
  - **Interroger** les patients pour connaître tous les **accidents médicamenteux antérieurs et les différents ttt suivis**.
  - **Surveiller** les **taux sanguins**
    - Surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit (digitaliques, théophylline, lithium, aminoside…)
    - Si altération de la fonction rénale, variation hémodynamique et chez les sujets âgés.
  - **Éduquer les patients** sur les risques d'une mauvaise observance et de l'auto-médication.
  - **Asepsie** rigoureuse lors des ponctions, injections, poses de sonde vésicale.
  - Respecter les **contre-indications des IM** (thrombopénie, anticoagulant, trouble de l'hémostase).
  - Limiter les indications des **sondes nasogastriques**, respecter la position demi assise et vérifier le bon positionnement de la sonde sur un ASP.
  - Éviter la prise rectale de la température (voie tympanique)
  - Effectuer une **décontamination** rigoureuse du matériel d'endoscopie et privilégier l'utilisation du matériel à usage unique.
  - **Déclarer** tous les accidents iatrogéniques "inattendus" au centre de pharmacovigilance en particulier pour les médicaments récents (phase IV : essais cliniques).

  En resumé :
    - Respect des indications et contre-indications
    - Connaître les principaux effets secondaires, les interactions médicamenteuses
    - Respect des durées de traitement
    - Diminuer de moitié les posologies chez le sujet âgé, les adapter précisément en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
    - Connaître la toxicité viscérale des médicaments.

Matériel Médical

- ***Principales causes***
  - **Risque septique** : septicémies sur KT veineux, infections urinaires hautes sur sonde vésicale, fausses routes et pneumopathies après pose d'une sonde nasogastrique, transmissions virales (HBV, HCV, VIH…) lors d'explorations invasives
  - **Risque traumatique** (ulcérations rectales thermométriques ; pneumoT iatroG après ponction pleurale ou pose de KT veineux central sous-clavier. ; hématomes après IM..)
  - **Risque thrombotique** (matériel intravasculaire)
  - **Risque d'incompatibilité biologique** (rejets de greffe...)
- ***Circonstances favorisantes***
  - **Erreur** de manipulation, **inexpérience** lors de la manoeuvre instrumentale,
  - **Absence d'indication**, non-respect des **contre-indications**, **surveillance insuffisante**...
- ***Prévention***
  - Respect des indications et CI
  - Manoeuvre instrumentale en présence d'un médecin expérimenté, asepsie rigoureuse, emploi de matériels adaptés.
  - Respect des pratiques cliniques accompagnant la mise en place d'un matériel étranger (cathéter, drain, prothèse...)

***Sources** : Fiche Rev Prat, RDP, Corpus de Gériatrie, Poly CSCT*